

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

平成 22 年度～24 年度 総括分担研究報告書

がん化学療法プロトコル統一事業（3）および個別化治療推進事業（2）

研究分担者 石田 卓 福島県立医科大学臨床腫瘍センター・呼吸器内科 准教授

研究要旨

本分担研究での研究要旨は以下の2項目である。

大学病院とその他の県内がん診療連携拠点病院で用いられているレジメンを収集整理、比較し、それらの問題点を検討した。また整理したものを分担研究者に提出し統一プロトコル作成に供した。収集されたレジメンの多くは標準的な内容であったが、具体的な溶液の使い方や安全管理の点で改良すべきものも見つかった。施設によってはレジメン審査・管理が医療従事者の負担となっており、統一化したプロトコルの利用が地域医療展開に大きく貢献することが判明した。

個別化治療は各がん腫で導入に開きがあり、同じがん腫でも組織型によって個別治療が導入されているものとそうでないものがある。今回、個別治療の導入が遅れている小細胞肺がん(SCLC)について福島県の治療の現状と、エビデンスの明確でない早期のSCLCの治療が何らかの臨床病理学的因子によって個別化可能か検討した。SCLCは症例数が少ないため、がんネットワークを利用して拠点病院より臨床情報と病理サンプルを収集した。その結果、肺野原発の小細胞肺がんの予後が年齢や治療法にかかわらず良好であることが判明した。現在予後良好群を規定するバイオマーカーを検索中で、バイオマーカーが探索されれば個別化治療に結びつくものと考えられた。

．がん化学療法プロトコル統一事業

A. 研究目的

本研究事業では、東北地方のがん診療連携拠点病院の化学療法の均てん化を進めるために、がん化学療法プロトコルの統一が実現可能かを検討することが大きな課題の一つとなっている。各県の大学病院では多くの件数の化学療法が比較的標準的なレジメン内容で実施されているものと考えられるため、その収集と比較検討がプロトコル統一の起点となる。

本分担研究では、福島県立医科大学附属病院で登録されているレジメンを収集整理するとともに、県内のがん診療拠点病院で使われているレジメンとの比較を行い、統一化においてなにが障害となるかを検討した。

B. 研究方法

1 .福島県立医科大学の電子カルテ上に収載されているレジメンについて詳細を一覧化する。そ

して適応疾患、エビデンスレベルなどで分類を行う。内容が不明瞭なものは登録診療科に確認をして分類を確定した。最終的にレジメンの内容が標準的なものである、もしそうでない場合に何が問題かを整理した。また収集したレジメンは分担研究者（西條、佐藤）に提出し、大学病院間のレジメン比較リスト作成に供した。

2 .福島県内のがん診療連携拠点病院に対して同様の調査を行い、レジメンを比較した。同時にレジメン登録で何が問題となっているかのアンケートを行い、内容を集計した。

（倫理面への配慮）

本研究は個人情報などを取り扱わないため、倫理委員会の審議承認を必要としていない。

C. 研究結果

1 .当大学病院内で登録されているレジメン140種類を収集検討した。その多くが標準的な内容に準拠しており、安全面についても考慮がなされていた。しかしながら、溶液の使い方や投与時

間に工夫の余地があるものが散見された。収集されたものの5がん腫114レジメンを分担研究者に提出し、一覧化による検討を受けた結果、統一プロトコルに採用するには問題があるものも存在することが明らかになった。

2. 福島県内のがん診療連携拠点病院からは、協力が困難、震災の影響が収まらないなどの理由で協力が困難と回答があった施設を除いた4施設から回答を得た。レジメンの85%は標準的な内容であったが、薬物曝露などの安全面への配慮や減量規定に改善の余地があるものも存在した。アンケートでは薬剤療法に精通した人員(医師・薬剤師)の不足、業務多忙でレジメン監査ができない問題点が明らかになった。また統一化されたプロトコルがあればぜひ使用したいというのが多くの施設における希望であり、エクセルファイルでの配布といった具体的な要望も寄せられた。

D. 考察

標準治療に準拠したレジメンを実施することの重要性はどの施設でも十分認識されている。しかし医療従事者の被曝軽減といった対策や、治療時間を合理化するための方策については各施設間、あるいは施設内各診療科によってばらつきが大きく、共通した指針の明文化と公表が望まれると思われた。また各施設の人員は十分とは言えず、各施設で独自にプロトコル作成審査を行うよりも共通化したプロトコルの受け入れを審査する体制づくりを優先した方がいい場合(たとえば治療数が多くないがん腫の治療にかかわるレジメン策定など)もあり、柔軟な対応を可能な体制作りが望まれると考えられた。特に震災の影響で医療従事者が減少した地方においては、統一プロトコルは医療資源として重要な価値をもつものと考えられ、本事業の今後の継続的発展が必要である。

E. 結論

1. 当大学病院内で登録されているレジメンは多くが標準的な内容に準拠しており、安全面についてもある程度の考慮がなされていた。しかしながら、溶液の使い方や投与時間に工夫の余地があるものが散見され、統一プロトコルに採用するには検討が必要であるものが存在することが明らかになった。

2. プロトコル統一化は医療資源(特に人的リソース)の少ない東北地方において非常に有用であり、各がん診療連携拠点病院での有効利用が期待される事業である。

Ⅱ. 個別化治療推進事業

A. 研究目的

個別化治療はがんの治療上非常に重要であるものの、各がん腫でその導入に開きがあり、同じがん腫でも組織型によって個別治療が導入されているものとそうでないものがある。小細胞肺癌(SCLC)は予後が非常に不良で個別治療の導入のエビデンスが明確でない。また肺癌の中で症例数が少ないため研究が進んでいない。しかし一部の症例では長期生存が得られている。今回の検討では予後良好な症例の臨床病理学的因子を検索し、それにより判別される症例への個別化治療の導入の可能性を検討した。

B. 研究方法

福島県内で東北がんネットワークに参加している施設並びに調査協力の賛同の得られた主要施設(計10施設)に依頼をしてSCLCの治療の現状(診断時stage、治療法、予後など)について調査を行った。その結果により予後が良好な群を探し、個別化治療のメルクマールになる因子がないかを検討した。同時に各施設から可能な病理サンプルを収集して、予後良好群と不良群における病理学的差異をチロシンキナーゼ受容体を初めとした癌関連分子のタンパク発現を免疫組織染色により検索し、また次世代シーケンサー(MiSeq, Illumina Inc.)で遺伝子異常の解析を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は個人情報などを取り扱わず、データは匿名で運用される。また当院倫理委員会の審議承認を得た。必要に応じて遺伝子カウンセリングのできる準備を行った。

C. 研究結果

1. 従来の報告の通り、SCLCは非常に予後が著しく不良であり、5年生存率は20%しかなかった。またstageは従来の報告同様、有意な予後因子であった。

2. サブグループ解析(n=48)では腫瘍径が5cm

未満のもの(p<0.047)、肺野原発のもの(p<0.001)、の予後が有意に良好であった。さらに予後良好群内で実施された治療法(化学療法のレジメン、手術の有無や補助化学療法の方法など)や診断時年齢、腫瘍マーカー値に有意差はなかった。

3 .病理サンプルの収集と解析は現在進行中である。

D. 考察

予後が stage で規定されるのは予想された結果であるが、肺野原発の SCLC は治療方法によらず予後が良好であり、それらは SCLC の中では生物学的に異なるグループであると考えられた、今後はなぜそのような性質を有するのかさらに検討を加える必要がある。今回のように症例数が少ないがん腫では病院ネットワークによる協力がないと症例収集が困難である。

E. 結論

肺癌全体では SCLC の予後が著しく不良であるのにかかわらず、末梢肺原発 SCLC 患者は予後がよいことが確認された。SCLC においても個別化治療は可能になると推測する。頻度の低い腫瘍の研究においてがん診療のネットワークは重要である。

< 研究発表 >

論文発表

1. Tachihara M, Nikaido T, Wang X, Sato Y, Ishii T, Saito K, Sekine S, Tanino Y, Ishida T, Munakata M. Four cases of Trousseau's syndrome associated with lung adenocarcinoma. Intern Med. 51(9):1099-102, 2012.
2. Oshima K, Tanino Y, Sato S, Inokoshi Y, Saito J, Ishida T, Fukuda T, Watanabe K, Munakata M. Primary pulmonary extranodal natural killer/T-cell lymphoma: nasal type with multiple nodules Eur Respir J 40:795-798, 2012.
3. Yuki M, Sekine S, Takase K, Ishida T, Sessink PJM. Exposure of family members to antineoplastic drugs via excreta of treated cancer patients. J Oncol Pharmacy Pract, 2012 Oct 14

[Epub ahead of print]

4. Tachihara M, Misa K, Uematsu M, Minemura H, Katsuura Y, Ishida T, Munakata M. Increase of ascites and pleural effusion misleading assessment of antitumor response to erlotinib in adenocarcinoma of the lung. J Clin Oncol, 29(23): e675-7, 2011.
5. Ishida T, Asano F, Yamazaki K, Shinagawa N, Oizumi S, Moriya H, Munakata M, Nishimura M; for the Virtual Navigation in Japan (V-NINJA) trial group. Virtual bronchoscopic navigation combined with endobronchial ultrasound to diagnose small peripheral pulmonary lesions: a randomised trial. Thorax, 66(12) : 1072-7, 2011
6. Oshima K, Kanazawa K, Ishida T, Inokoshi Y, Sekine S, Tachihara M, Yokouchi H, Tanino Y, Munakata M. Two cases of idiopathic subglottic stenosis. ScienceMED 2(1) 65-8, 2011
7. 石田 卓, 抗がん剤の副作用と支持療法-肺毒性. 石岡千加史、井上忠夫編. エビデンスに基づいたがん薬物療法エキスパートマニュアル. 総合医学社, 東京, p311-314, 2012.
8. 石田 卓, 検体採取:細胞診用検体の採取と評価. 浅野文祐、宮澤輝臣編. 気管支鏡ベストテクニック, 中外医学社, 東京, p59-61, 2012.
9. 石田 卓.【副作用のマネジメント】神経毒性(主に末梢神経障害). がん治療レクチャー. 3(1):162-166, 2012.
10. 立原素子、神尾淳子、佐藤丈晴、室井祥江、柴田眞一、森村 豊、石田 卓、棟方 充. 集検喀痰細胞診で発見された喉頭癌と早期中心型肺癌の細胞像の比較. 日臨細誌. 51:7-12, 2012.
11. 立原素子、渡邊香奈、横内 浩、鈴木弘行、石田 卓、棟方 充. 局所再発を繰り返し、外科切除にて混合型小細胞肺癌と診断した 1 例. 肺癌 51(7):820-4, 2011
12. 石田 卓. がん分子標的薬の使い方. ソラフェニブ. がん治療レクチャー 2(2):309-14, 2011

学会発表

1. Hirai K, Yokouchi H, Minemura H, Sekine S,

- Oshima K, Kanazawa K, Tanino Y, Ishida T, Munakata M: Clinical features of 322 elderly patients with non-small cell lung cancer - Implication of the clinical benefit of erlotinib for those with mutation-negative EGFR, 17th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, Hong Kong, 2012.
2. Fujita Y, Kanazawa K, Ishida T, Fujiuchi S, Harada T, Harada M, Takamura K, Kinoshita I, Katsura Y, Honjo O, Kojima T, Oizumi S, Isobe H, Akita H, Munakata M, Nishimura M, Hokkaido Lung Cancer Clinical Study Group: Phase II trial of carboplatin and pemetrexed as first-line chemotherapy for non-squamous non-small cell lung cancer and correlation between the efficacy/toxicity and single nucleotide polymorphisms associated with pemetrexed metabolism: HOT0902, 17th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, Hong Kong, 2012.
 3. Ishida T, Yokouchi H, Minemura H, Oshima K, Hirai K, Kanazawa K, Munakata M, Sekine S, Tanino Y: Real-time microscopic imaging of squamous cell carcinoma lesions using an integrated-type endocytoscopy system, 17th World Congress for Bronchology and Interventional Pulmonology and 17th World Congress for Bronchoesophagology, Cleveland, 2012.
 4. Kanazawa K, Yokouchi H, Ishida T, Minemura H, Sekine S, Oshima K, Sato S, Tachihara M, Tanino Y, and Munakata M: EBUS-TBNA for mediastinal/hilar lymphadenopathies and/or masses: case series in our department, The 4th Asian-Pacific Congress on Bronchology & Interventional Pulmonology, Jaipur, 2012.
 5. Ishida T. The clinical application of EBUS-TBNA and EBUS-GS, 2011 Congress of Asia-Pacific Society of Respiriology, Shanghai, 2011.
 6. Yokouchi H, Ishida T, Minemura H, Sekine S, Oshima K, Kanazawa K, Tanino Y, Suzuki H, Goto M, Munakata M. Clinical features of surgically resected patients with small cell lung cancer arising from the peripheral lung, 14th World Conference on Lung Cancer, Amsterdam, 2011.
 7. Kanazawa K, Ishida T, Suzuki A, Tachihara M, Minemura H, Sekine S, Oshima K, Yokouchi H, Watanabe K, Tanino Y, Munakata M. Experience of Using Erlotinib for Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, 14th World Conference on Lung Cancer, Amsterdam, 2011.
 8. Kanazawa K, Ishida T, Saka H, Uematsu M, Minemura H, Fukuhara A, Sekine S, Oshima K, Yokouchi H, Tanino Y, Munakata M. Palliation of malignant tracheobronchial stenosis with a double Y-stents, The 1st European Congress for Bronchology and interventional pulmonology, Marseille, 2011.
 9. Sekine S, Ishida T, Minemura H, Oshima K, Yokouchi H, Kanazawa K, Tanino Y, Munakata M. Virtual bronchoscopy-assisted mediastinal/hilar lymph node aspiration, The 1st European Congress for Bronchology and interventional pulmonology, Marseille, 2011.
 10. Yuki M, Takase K, Ishida T, Sekine S, Miura A. Amount of cyclophosphamide excreted in the urine of patients during the 48h after chemotherapy and secondary environmental contamination of home settings due to the drug. ECCO16, Stockholm, 2011.
 11. 加藤俊介、石田 卓、伊藤薫樹、蒲生真紀夫、西條康夫、佐藤淳也、柴田浩行、吉岡孝志、石岡千加史．東北地方のがん診療連携拠点病院と地方中核病院を対象とした化学療法に関する現状調査、第 50 回日本癌治療学会，横浜 2012.
 12. 西尾誠人、工藤翔二、弦間昭彦、酒井洋、久保田馨、杉田裕、後藤元、小泉知展、石田 卓、籾木孝之．NSCLC に対する S-1+CDDP と Docetaxel+CDDP の無作為化第 Ⅲ 相比較試験（TCOG07）第 50 回日本癌治療学会，横浜 2012.
 13. 峯村浩之、横内 浩、石田 卓、樋口光徳、鈴木弘行、大石明雄、松浦圭文、松村輔二、宮元秀昭、棟方 充．小細胞肺癌 4 8 切除例の臨床的検討、第 53 回日本肺癌学会、岡山 2012.

14. 関根聡子、石田 卓、神尾淳子、平井健一郎、峯村浩之、大島謙吾、横内浩、金沢賢也、谷野功典、鈴木弘行、棟方充．小型肺腺癌におけるEGFR 遺伝子変異の有無による細像の検討、第53回日本肺癌学会、岡山 2012.
15. 斎藤良太、井上 彰、前門戸任、菅原俊一、大泉聡史、石田 卓、原田敏之、臼井一裕、弦間昭彦、一ノ瀬正和．高齢者非小細胞肺癌に対するカルボプラチン+分割パクリタキセル併用療法の統合解析、第53回日本肺癌学会、岡山 2012.
16. 大島謙吾、横内 浩、平井健一郎、峯村浩之、関根聡子、金沢賢也、谷野功典、石田 卓、棟方 充．無症候性脳転移を有する進行非扁平上皮非小細胞肺癌患者に対するPemetrexedの有効性の検討、第53回日本肺癌学会、岡山、2012.
17. 中野浩輔、金沢賢也、石田 卓、藤田結花、藤内 智、原田敏之、福元伸一、原田眞雄、高村 圭、大泉聡史、木下一郎、勝浦 豊、本庄 統、小島哲弥・磯部 宏・秋田弘俊、棟方 充、西村正治．未治療進行非小細胞肺癌に対するCarboplatin/Pemetrexed 併用療法と葉酸代謝酵素の遺伝子多型との関連性、第53回日本肺癌学会、岡山、2012.
18. 神尾淳子、佐藤丈晴、室井祥江、柴田眞一、石田 卓：集検喀痰細胞診の受診者背景と検診のあり方について、第51回日本臨床細胞学会秋期大会、新潟、2012.
19. 佐藤丈晴、室井祥江、神尾淳子、柴田眞一、石田 卓、森村 豊．YM式蓄痰法を用いた肺腺癌症例の細胞像についての検討、第51回日本臨床細胞学会秋期大会、新潟、2012.
20. 鈴木剛弘、松浦範子、菅野信子、大竹 徹、石田 卓：院内がん登録データ分析による当院の肺がん診療における他施設との診療連携の評価、日本医療マネジメント学会学術総会、佐世保、2012.
21. 本田 和也、斎藤 伴樹、天海 一明、猪股 洋平、石田 卓、大谷 晃司：画像読影ツールとしてiPadを利用した学生主催の胸部X線セミナーの試み、第44回日本医学教育学会大会、横浜、2012.
22. 栗田和香子、添田喜憲、鈴木御幸、神尾淳子、柴田眞一、関根聡子、猪腰弥生、石井妙子、勝浦 豊、石田 卓：気管支鏡検査におけるガイドシース吸引細胞診標本(sucking 標本)の検討、第53回日本臨床細胞学会総会春期大会、千葉、2012.
23. 神尾淳子、佐藤丈晴、室井祥江、柴田眞一、石田 卓：検診機関における痰細胞診の現状と課題、第53回日本臨床細胞学会総会春期大会、千葉、2012.
24. 関根聡子、石田 卓、峯村浩之、大島 謙吾、横内 浩、金沢賢也、谷野功典、棟方 充：原発性肺癌の気管支鏡検査におけるカイドシース吸引検体採取法(sucking)の検討、日本呼吸器内視鏡学会学術集会、東京、2012.
25. 金沢賢也、石田 卓、藤田結花、藤内智、原田敏之、原田眞雄、高村圭、木下一郎、勝浦豊、本庄統、小島哲弥、大泉聡史、磯部宏、棟方充、西村正治：未治療進行非小細胞肺癌(非扁平上皮癌)に対するPemetrexed / Carboplatin の第 相臨床試験、第10回日本臨床腫瘍学会学術集会、大阪、2012.
26. 加藤俊介、石田 卓、伊藤薫樹、蒲生真紀夫、西條康夫、佐藤淳也、柴田浩行、吉岡孝志、石岡千加史：東北地方中核病院を対象とした化学療法に関する現状調査、第10回日本臨床腫瘍学会学術集会、大阪、2012.
27. 臼井一裕、菅原俊一、前門戸任、石田 卓、榊原智博、井上 彰、石本 修、松原信行、西條康夫、貫和敏博．局所進行切除不能非小細胞肺癌に対するUPとNP併用化学放射線療法の無作為化第2相試験の最終解析．日本肺癌学会総会、大阪、2011.
28. 峯村浩之、金沢賢也、関根聡子、大島謙吾、横内 浩、谷野功典、石田 卓、棟方 充．経気管支擦過細胞診検体にてEGFR 遺伝子変異陽性を検出した原発性肺癌における予後の検討．日本肺癌学会総会、大阪、2011.
29. 三浦浅子、石田 卓、渡辺久美子、鈴木 聡、渡辺美起子、安齋 紀、岩崎美樹、齋藤彩子、加藤郁子、立原素子、橋本孝太郎．がん告知に関する説明方法の検討 医師の病状説明の実態調査の分析をもとに．日本緩和医療学会総会、札幌、2011.
30. 石井妙子、石田 卓、佐藤 俊、金沢賢也、横内 浩、谷野功典、鈴木 理、佐久間潤、鈴木弘行、棟方 充．内視鏡的経気管支肺穿

- 刺にて髄膜腫肺内転移の診断を確定し得た一例．日本臨床細胞学会総会、福岡、2011.
31. 室井祥江, 佐藤丈晴, 神尾淳子, 柴田眞一, 石田 卓 . 集検喀痰細胞診における肺末梢型扁平上皮癌の成績と腫瘍径 2cm 以下の細胞像について . 日本臨床細胞学会総会、福岡、2011.
 32. 臼井一裕, 菅原俊一, 前門戸任, 石田 卓, 榊原智博, 井上 彰, 石本 修, 松原信行, 西條康夫, 貫和敏博 . III 期局所進行切除不能非小細胞肺癌に対する CDDP+UFT(UP)と CDDP+VNR(NP)併用化学放射線療法の無作為化比較第二相試験 . 日本呼吸器学会総会、東京、2011.
 33. 横内 浩, 石田 卓, 峯村浩之, 関根聡子, 大島謙吾, 佐藤 俊, 立原素子, 金沢賢也, 谷野功典, 棟方 充 . 当科における超音波気管支鏡ガイド下針生検(EBUS-TBNA)症例の検討 . 日本呼吸器内視鏡学会総会、浜松、2011.
 34. 松野祥彦, 浅野文祐, 都竹晃文, 増田篤紀, 品川尚文, 山田範幸, 大泉聡史, 西村正治, 石田 卓, 立原素子, 棟方 充, 森谷浩史 . 肺末梢小型病変に対する EBUS-GS を使用した TBLB における診断寄与因子の検討 . 日本呼吸器内視鏡学会総会、浜松、2011.
 35. 石田 卓, 橋内敦子, 齋藤綾子, 池田紀子, 片岡 愛, 棟方 充, 藤田禎三, 樋野興夫 . 福島県立医科大学附属病院における「吉田富三記念福島がん哲学外来」の試み . 日本医療マネジメント学会総会、京都、2011.
 36. 鈴木剛弘, 松浦範子, 菅野信子, 石田 卓 . 院内がん登録システムとケースファインディングシステムの導入結果と評価 . 日本医療マネジメント学会総会、京都、2011.

< 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む) >

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし